

# Kredsløbet ændres ved overvægt i barndommen

Morten Toft Lund<sup>1</sup>, Jens-Christian Holm<sup>2,3</sup>, Thomas Jespersen<sup>1</sup> & Niels-Henrik Holstein-Rathlou<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Biomedicinsk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet  
 2) Enheden for Overvægtige Børn og Unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus  
 3) Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Section for Metabolic Genetics, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
 2017;179:V03170265

Antallet af børn og unge med svær overvægt er på globalt plan steget med næsten 50% i de seneste 35 år [1]. Denne udvikling forventes at fortsætte frem mod 2025, hvor antallet af svært overvægtige børn under fem år ifølge WHO forventes at være steget fra 42 millioner i 2013 til over 70 millioner [2]. Den største stigning forventes i afrikanske og asiatiske lande [2].

Opgørelser fra vestlige lande, anført af tal fra USA, har i det seneste årti tydet på en stagnation i prævalensen af overvægt [3]. Men nye studier viser, at mens prævalensen af overvægt og svær overvægt er uændret i visse befolkningsgrupper, stiger den stadig blandt børn af forældre med kortere uddannelser [4, 5]. I Danmark er 19-25% af de 14-16-årige overvægtige eller svært overvægtige [6], og også herhjemme ses en socioøkonomisk skævrivning i prævalensen af overvægt [7].

Overvægt hos børn kan defineres ud fra *body mass index* (BMI) (Tabel 1) [8]. Flere alternative mål for mængden af kropsfedt kan potentielt anvendes i klinikken, såsom taljemål og talje-højde-ratio. Disse mål er påvist at korrelere bedre end BMI med mængden af abdominalt fedt og øget risiko for senere hjerte-kar-sygdom [9, 10].

Overvægt og svær overvægt hos børn er associeret med øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksenalderen, bl.a. fra koronar hjertesygdom, hjertesvigt og apopleksi [11-13]. Patologiske kredsløbsændringer, som engang var forbeholdt voksne, ses nu også hos børn med overvægt helt ned til toårsalderen [14]. Hvis det ikke lykkes at forebygge og behandle den til grundliggende overvægt og standse yderligere kardiovaskulær skade, står disse børn over for en øget sygdomsbyrde i voksenlivet [10, 13, 15].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Overvægt i barndommen er associeret med øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet som voksen.
- ▶ Helt ned til toårsalderen ses der patologiske ændringer i både karrene, hjertet og det autonome nervesystem hos børn med overvægt.
- ▶ Overvægt skal forebygges, opspores og behandles tidligt. Selv mindre væggtab virker og reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom markant.

## TABEL 1

Definition af overvægt hos børn [8].

| Grad          | Definition   |
|---------------|--|
| Overvægt      | BMI > 90-percentilen for barnets alder og køn eller<br>Iso-BMI <sup>a</sup> > 25 kg/m <sup>2</sup> |
| Svær overvægt | BMI > 99-percentilen for barnets alder og køn eller<br>Iso-BMI <sup>a</sup> > 30 kg/m <sup>2</sup> |

BMI = *body mass index*.

a) Omregningsmål for BMI tilpasset barnets alder og køn

I denne artikel gøres der status over de tidlige kredsløbsændringer hos børn med overvægt og den medfølgende øgede sygdomsrisiko i voksenlivet. Endvidere præsenteres et klinisk perspektiv på, hvorledes overvægt hos børn kan forebygges og behandles, og hvordan selv mindre vægttab har betydning for at reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom som voksen.

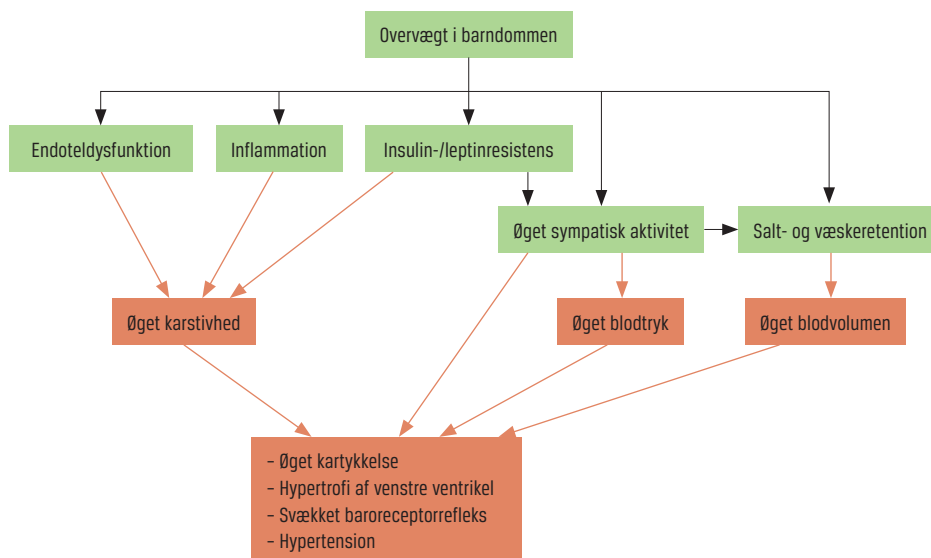
## KREDSLØBETS NORMALE UDVIKLING

Kredsløbet ændres livet igennem, og allerede fra fødslen, hvor lungerne udfolder sig, sker der vigtige strukturelle forandringer. Op igennem barn- og ungdommen ændres påvirkningen fra det autonome nervesystem med en stigning i parasympatisk aktivitet relativt til sympatisk aktivitet [16]. Pulsens falder, og blodtrykket stiger, i takt med at hjertets størrelse og slagvolumen forøges relativt til den voksende legemsstørrelse [16]. Tidligt i voksenlivet starter et langsomt fremadskridende tab af elasticitet og en øget bindevævsdannelse i karrene. Stivere kar kombineret med et øget blodtryk fører til en kompensatorisk hypertrofi af hjertet. Fra 50-årsalderen ses en nedsat effekt af betaadrenerg stimulation af hjertet, en øget koncentration af katekolaminer i plasma og en generelt nedsat reaktionsevne over for autonom regulering fra både baro- og kemoreceptorer [17].

## KREDSLØBSÆNDRINGER VED OVERVÆGT

Overvægt og svær overvægt hos børn påvirker kredsløbet igennem hæmodynamiske, metaboliske og inflam-

FIGUR 1



Ætiologien bag overvægtsrelateret tidlig kardiovaskulær dysfunktion er kompleks. Figuren viser nogle af de foreslåede hæmodynamiske, metaboliske og inflammatoriske forandringer ved overvægt i barndommen.

matoriske forandringer (Figur 1) [10, 18]. Betydningen af de forskellige tidlige kredsløbsændringer hos børn og unge og deres samspil med andre sygdomme, heriblandt type 2-diabetes, er stadig uafklaret. De må derfor, indtil mere evidens foreligger, tolkes i lyset af den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom, som lignende ændringer vides at forårsage hos voksne.

### Karrene

Endotel-dysfunktion og øget arteriel karstivhed anses som de tidligste tegn på vaskulær skade og tidlige trin i udviklingen af hjerte-kar-sygdom [15] (Tabel 2). I adskillige studier er der fundet dårligere endotelfunktion og stivere kar hos børn og unge med svær overvægt end hos normalvægtige jævnaldrende [10, 15]. Hos børn og unge med svær overvægt og type 2-diabetes, forringes disse mål for karfunktionen yderligere [10]. Strukturelle ændringer i form af øget tykkelse af den arterielle karvæg findes primært efter puberteten hos børn og unge med overvægt. Øget tykkelse af karvæggen opstår muligvis først efter længerevarende belastning fra overvægt i kombination med alder, pubertet og andre kardiovaskulære risikofaktorer såsom hypertension, type 2-diabetes og dyslipidæmi [10]. Øget tykkelse af karvæggen vides hos voksne at korrelere med graden af aterosklerose [15].

I et enkelt større studie har man undersøgt de tidlige kredsløbsforandringer hos 6.576 præpubertære børn i 10-11-årsalderen [19]. Børnene med overvægt og svær overvægt havde øget blodtryk, øget puls, dyslipidæmi, inklusive øget totalcholesterol, og øgede inflammationsmarkører i forhold til normalvægtige jævnaldrende. Modsat resultaterne fra ovenstående studier

TABEL 2

Mål for ændringer i karrenes struktur og funktion [15].

| Ændring               | Definition  | Måling  |
|-----------------------|---|---|
| Endotel-dysfunktion   | Betegnelse for nedsat vasodilatorisk funktion af karrenes endotel | Måles noninvasivt som graden af flowmediert dilatation i brakialarterien efter 5 min okklusion med overarmsmanchet: jo mindre dilatation når manchetten løsnes, jo dårligere er endotelfunktionen |
| Arteriel karstivhed   | Eftergiveligheden i aorta og de store arterier                    | Måles ofte indirekte ved noninvasivt at bestemme hvor hurtigt pulsølgen spred sig ned gennem aorta: jo hurtigere spredning af pulsølgen, jo stivere er karret                                     |
| Intima-media-tykkelse | Tykkelse af karvæg-gens 2 inderste lag                            | Måles ofte ved UL-bestemt intima-media-tykkelse i karotiderne og anvendes hos voksne som indirekte mål for graden af aterosklerose i de store arterier  |

fandt man dog, at de præpubertære børn med overvægt og svær overvægt havde en bedre endotelfunktion og mindre stive kar end normalvægtige børn [19]. Disse observationer kan tyde på, at det præpubertære barns kredsløb initialt er i stand til at undergå en tidlig »tilpasning« til den øgede blodgennemstrømning og blodvolumen, som følger med øget kropsvægt [10].

### Hjertet

Overvægt er associeret med et øget blodvolumen, og op mod halvdelen af børnene med svær overvægt har et højt normalt blodtryk eller reel hypertension [20]. Denne øgede volumen- og trykbelastning fører til strukturelle ændringer af hjertet, som kan påvises helt ned til toårsalderen [14, 15]. I nyere studier har man fundet venstre ventrikels myokardiemasse ca. 25% større, korrigeret for alder og højde, hos børn og unge med

overvægt og svær overvægt end hos normalvægtige [21, 22]. Andre studier tyder på, at venstre atriums diameter også er forøget ved overvægt i barndommen [10]. Dette understøttes af observationer, som viser en positiv korrelation mellem venstre ventrikels myokardiemasse, venstre atriums diameter og et øget BMI samt en øget central fedtfordeling hos børn [10, 15]. Øget diameter af venstre atrium vides hos voksne at være associeret med øget risiko for atrieflimren, apopleksi og hjertesvigt [10].

Hjertets funktion er også påvirket, og i flere studier rapporteres der om nedsat systolisk og især nedsat diastolisk funktion af venstre ventrikel hos børn og unge med overvægt [15, 22]. Men selv en tilsyneladende normal uddrivningsfraktion af venstre ventrikel kan hos børn og unge med overvægt dække over tidlige patologiske ændringer i myokardiets kontraktilitet. Detaljerede undersøgelser af hjertets kontraktionsmønster med ekkokardiografi eller MR-skanning bekræfter dette [21], hvilket tyder på, at omfanget af subklinisk kardiovaskulær skade muligvis er underrapporteret hos børn og unge med overvægt [15].

#### **Blodtrykket og det autonome nervesystem**

Hvor hypertension hos børn tidligere var en sjældenhed og ofte sås sekundært til anden kendt patologi, er problemstillingen i dag domineret af overvægtsrelateret hypertension [9]. Ved blodtryksgrænser for børn har man indregnet både alder, højde og køn. European Society of Hypertension definerer et højt normalt blodtryk som værende på 90-95-percentilen, mens hypertension defineres som et blodtryk over 95-percentilen [23]. For en tiårig dreng af gennemsnitshøjde er et højt normalt blodtryk på 115/75-119/80 mmHg, mens hypertension er et blodtryk over 119/80 mmHg [23]. Overvægt og svær overvægt er associeret med både øget systolisk og diastolisk blodtryk allerede fra den tidlige barndom [18-20]. Tilmed tyder studier af det autonome nervesystem på, at også blodtryksreguleringen er påvirket hos børn og unge med overvægt [15].

Overvægt forrykker den normale balance mellem det sympatiske og det parasympatiske nervesystem i barndommen og fører til en relativ sympatisk overaktivitet, som er positivt korreleret med BMI [9, 15, 16, 18]. Ud over hypertension viser det sig ved en øget hvidepuls [19] og tilskrives især et fald i den normalt dominerende parasympatiske aktivitet [15, 16, 18]. I nogle studier har man også fundet en mindre stigning i sympatisk aktivitet [9].

Overvægt og svær overvægt i barndommen er ligeledes associeret med en svækket arteriel baroreceptorrefleks [15]. En velfungerende arteriel baroreceptor registrerer og regulerer akutte ændringer i blodtrykket gennem ændringer i aktiviteten af det autonome nervesystem. Hvis denne regulering svækkes, opstår der

uhensigtsmæssigt store udsving i blodtrykket, som på længere sigt kan skade kargebetet i organerne [15, 18].

Øget relativ sympatisk aktivitet er endvidere associeret med forstørret venstre ventrikel, hvilket muligvis spiller en rolle i både udvikling og vedligeholdelse af hypertension [9, 18]. Samspejlet mellem overvægt, hypertension og det autonome nervesystem hos børn og unge er komplekst og utilstrækkeligt belyst, men meget tyder på, at svær overvægt i barndommen forstyrrer den normale modning af det autonome nervesystems kontrol af kredsløbet [16].

#### **OVERVÆGT I BARNDOMMEN OG RISIKO FOR HJERTE-KAR-SYGDOM SOM VOKSEN**

Den epidemiske udvikling af overvægt og svær overvægt hos børn og unge gennem de seneste 30-35 år forventes at øge den fremtidige byrde af hjerte-kar-sygdomme – såsom koronar hjertesygdom, hjertesvigt og apopleksi – og har potentiale til at bremse eller sårar vende de seneste århundreders positive udvikling i forventet levealder [15]. Tilstedeværelsen af tidlige kredsløbsændringer er særligt alarmerende, når vi ved, at både overvægt og hypertension, når de først er etableret, har tendens til at følge disse børn og unge ind i voksenalderen [24, 25].

Manglen på afsluttede longitudinelle studier begrænser vores viden om sammenhængen mellem kredsløbsændringer ved overvægt i barndommen og udviklingen af hjerte-kar-sygdom som voksen. For at afdække disse sammenhænge nærmere er der siden 1970'erne påbegyndt flere store børnekohorteundersøgelser [26]. Deltagerne er i dag i 30-50'erne, og foreløbige resultater viser en stærk association mellem overvægt i barndommen og tidlig død af hjerte-kar-sygdom (før 55 år) [13], hvilket tidligere også er påvist i en dansk kohorte [12]. Den fulde association til egentlige kardiovaskulære events, såsom myokardieinfarkt og apopleksi, afdækkes først i disse børnekohorter i takt med, at deltagerne når den alder, hvor hjerte-kar-sygdom typisk debuterer [26]. Men allerede nu ses der hos kohorternes relativt unge voksne en association mellem overvægt i barndommen og tilstedeværelsen af hypertension, type 2-diabetes og dyslipidæmi [11] samt øget størrelse af venstre ventrikel [27] – alle kendte risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom.

Det er vigtigt at påpege, at man i de omtalte studier har fundet en stor gevinst ved vægttab. En samlet analyse af data fra fire store børnekohorter [11] viste således, at personer, som var overvægtige eller svært overvægtige som børn, men normalvægtige som voksne, ikke havde en større risiko for hypertension, type 2-diabetes eller dyslipidæmi i voksenalderen end personer, som var normalvægtige både som børn og voksne.

## KLINISK PERSPEKTIV

Strukturelle og funktionelle overvægtsrelaterede kredsløbsændringer ses allerede i barndommen, hvilket understreger, at subklinisk hjerte-kar-sygdom begynder tidligt i livet [10, 13]. Forebyggelse samt tidlig opsporing og behandling af overvægt er central. Overvægt skal behandles professionelt og omsorgsfuldt [8]. Man skal være opmærksom på overvægtsrelaterede komplikationer såsom hypertension, men behandlingen af komplikationerne må ikke fjerne fokus fra behandling af den bagvedliggende overvægt. I de nuværende danske kliniske guidelines anbefales en tværfaglig skræddersyet behandling, der involverer hele familien, og hvor fokus er på kost, motion, kræsenhed, spiseforstyrrelser og psykosociale forhold [28].

Blodtrykket og ændringer i andre kardiovaskulære parametre måles kun sporadisk i klinikken. Det er derfor sandsynligt, at der sker en betydelig undervurdering af overvægt og overvægtsrelaterede komplikationer hos børn og unge [29]. Derved tabes en både mulig og tilgængelig fremtidig sundhedsgevinst, fordi selv mindre vægttab reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom markant. En reduktion i alders- og kønsjusteret BMI på 0,25-0,5 – svarende til et mindre vægttab – medfører signifikante reduktioner i graden af hypertension, dyslipidæmi og abdominal fedme [30].

## KONKLUSION

Overvægt og svær overvægt i barn- og ungdommen er associeret med ændringer i kardiovaskulær struktur og funktion inklusive hypertension samt øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksenalderen. Ved vægttab reduceres denne risiko. Der er fortsat store huller i vores viden om de tidlige kredsløbsændringer hos børn og unge med overvægt og disses betydning for sygdomsrisiko i voksenlivet. Men allerede nu viser den tilgængelige viden, at subklinisk hjerte-kar-sygdom starter tidligt i livet, og at tidlig forebyggelse er afgørende.

## SUMMARY

Morten Toft Lund, Jens-Christian Holm, Thomas Jespersen & Niels-Henrik Holstein-Rathlou:

Cardiovascular changes in childhood obesity  
 Ugeskr Læger 2017;179:V03170265

Over the last 35 years there has been an almost 50% increase in childhood obesity worldwide. Childhood obesity is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in adulthood, and in children with overweight or obesity pathologic changes have been found down to the age of two years. These changes are present in vasculature, heart and autonomic nervous system and affect blood pressure control. Overweight and obesity must be prevented, detected and treated at an early age, as even a small weight loss reduces the risk of cardiovascular disease significantly.

**KORRESPONDANCE:** Morten Toft Lund. E-mail: mortentl@sund.ku.dk

**ANTAGET:** 15. august 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 6. november 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- WHO. Commission on Ending Childhood Obesity presents final report, calling for high-level action to address major health challenge, 2016. [www.who.int/end-childhood-obesity/final-report/en/](http://www.who.int/end-childhood-obesity/final-report/en/) (13. mar 2017).
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-14.
- Skinner AC, Perrin EM, Skelton JA. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014. *Obesity* 2016;24:1116-23.
- Chung A, Backholer K, Wong E et al. Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obes Rev* 2016;17:276-95.
- Pearson S, Hansen B, Sorensen TI et al. Overweight and obesity trends in Copenhagen schoolchildren from 2002 to 2007. *Acta Paediatr* 2010;99:1675-8.
- Pedersen DC, Aarestrup J, Pearson S et al. Ethnic inequalities in overweight and obesity prevalence among Copenhagen schoolchildren from 2002 to 2007. *Obes Facts* 2016;9:284-95.
- Kloppenborg JT, Holm JC. Svær overvægt hos børn og unge. *Ugeskr Læger* 2016;178:06160432.
- Feber J, Ruzicka M, Geier P et al. Autonomic nervous system dysfunction in pediatric hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:426.
- Ayer J, Charakida M, Deanfield JE et al. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015;36:1371-6.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-85.
- Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357:2329-37.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Xu JH et al. Adiposity and cardiovascular risk factor variables in childhood are associated with premature death from coronary heart disease in adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 2016;352:448-54.
- de Jonge LL, van Osch-Gevers L, Willemsen SP et al. Growth, obesity, and cardiac structures in early childhood: the Generation R Study. *Hypertension* 2011;57:934-40.
- Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C et al. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1309-19.
- Eyre EL, Duncan MJ, Birch SL et al. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: a review. *Auton Neurosci* 2014;186:8-21.
- Cheitlin MD. Cardiovascular physiology - changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:9-13.
- Wirix AJ, Kaspers PJ, Nauta J et al. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. *Obes Rev* 2015;16:831-42.
- Charakida M, Jones A, Falaschetti E et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2643-50.
- Holm JC, Gamborg M, Neland M et al. Longitudinal changes in blood pressure during weight loss and regain of weight in obese boys and girls. *J Hypertens* 2012;30:368-74.
- Jing L, Binkley CM, Suever JD et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:28.
- Pieruzzi F, Antolini L, Salerno FR et al. The role of blood pressure, body weight and fat distribution on left ventricular mass, diastolic function and cardiac geometry in children. *J Hypertens* 2015;33:1182-92.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
- Singh AS, Mulder C, Twisk JW et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2008;9:474-88.
- Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117:3171-80.
- Dwyer T, Sun C, Magnussen CG et al. Cohort profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol* 2013;42:86-96.
- Yang H, Huynh QL, Venn AJ et al. Associations of childhood and adult obesity with left ventricular structure and function. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:560-8.
- Johansen A, Holm JC, Pearson S et al. Danish clinical guidelines for

- examination and treatment of overweight and obese children and adolescents in a pediatric setting. *Dan Med J* 2015;62(5):C5024.
29. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007;298:874-9.
  30. Reinehr T, Lass N, Toschke C et al. Which amount of BMI-SDS reduction is necessary to improve cardiovascular risk factors in overweight children? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3171-9.